

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert GOUTAREL

Né le 15 mars 1909, à Dôle (Jura)
Pharmacien

Recherches sur la constitution
et l'activité pharmacodynamique
des Alcaloïdes
du *Pseudocinchona africana*
(Aug. Chev.)

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert GOUTAREL

Né le 15 mars 1909, à Dôle (Jura)

Pharmacien

Recherches sur la constitution
et l'activité pharmacodynamique
des Alcaloïdes
du *Pseudocinchona africana*
(Aug. Chev.)

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER
	SANNIE.
	VERNE
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SEZARY.			
	Clinique médicale.		Clinique chirurgicale.
MM.	}		}
ÉCALLE.			
METZGER.			
	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE DOYEN MARC TIFFENEAU

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de mon jury de thèse.*

Hommage de respectueuse gratitude.

A MA MÈRE

*Ce faible témoignage de ma profonde
affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT GORIS

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux
et Hospices de Paris

*En témoignage de profonde reconnais-
sance et de respectueuse affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE-MARIE JANOT

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris.

*Auprès duquel j'ai travaillé pendant
quatre années, dans l'enthousiasme et la
joie.*

*Hommage d'indéfectible et constante
amitié.*

Recherches sur la constitution
et l'activité pharmacodynamique
des Alcaloïdes
du *Pseudocinchona africana* (Aug. Chev.)

INTRODUCTION

A la suite de sa première exploration en 1907 de la forêt tropicale de la Côte-d'Ivoire, Aug. CHEVALIER (1) décrit en 1909, dans ses « végétaux utiles de l'Afrique tropicale française », une Rubiacée-Cinchonée sous le nom de *Pseudo-cinchona africana* (genre voisin des *Pausinystalia* et *Corynanthe*, plantes à yohimbine), utilisée par certaines tribus indigènes comme un excellent fébrifuge.

Sur des échantillons récoltés par le distingué botaniste, Em. PERROT fit en 1909 une étude pharmacognosique (2) de cette intéressante drogue et isola (3) un alcaloïde cristallisé insoluble dans l'ester acétique et l'éther dont il confia l'étude à E. FOURNEAU.

Ce dernier auteur reprenant l'étude chimique de cette écorce (4) en retire la même année, un alcaloïde cristallisé qu'il dénomme *corynanthine* et une base amorphe identifiée en 1933 par RAYMOND-HAMET avec

la *corynanthéine* isolée en 1926 par Karrer et Salomon (5).

Ayant eu, grâce à l'obligeance de M. le Professeur Em. PERROT, que nous sommes heureux de remercier ici, une importante quantité d'écorces de *Pseudo-cinchona africana*, nous avons pu, sur le conseil de M. M.-M. JANOT reprendre cette étude et réaliser une extraction industrielle des alcaloïdes.

Après une courte étude botanique de la drogue, l'exposé de nos recherches sera fait dans l'ordre suivant :

CORYNANTHINE :

Préparation.

Constitution chimique.

Travaux antérieurs sur les propriétés pharmacodynamiques.

Recherches personnelles.

CORYNANTHÉINES :

Historique.

Préparation de la corynanthéine cristallisée.

Préparation des autres alcaloïdes du même groupe.

Constitution chimique de la corynanthéine cristallisée.

Propriétés pharmacodynamiques des corynanthéines.

APPLICATION A LA THÉRAPEUTIQUE DE LA CORYNANTHINE.

CONCLUSIONS.

*
* *

Avant de relater les résultats obtenus dans ce travail, j'assure M. le Professeur A. GORIS de toute ma respectueuse gratitude pour avoir bien voulu m'accepter dans son laboratoire.

Le grand intérêt porté par M. le Professeur Em. PERROT à tout ce qui touche la mise en valeur de nos colonies s'est manifesté une fois de plus, en nous confiant un lot important d'écorces de *Pseudo-cinchona*. J'exprime à ce maître bienveillant toute ma respectueuse reconnaissance. C'est à M. Maurice-Marie JANOT que je dois le sujet de cette thèse. Au cours des années passées au Laboratoire, j'ai pris à ses côtés le goût de la recherche ; il n'a cessé de m'aider et de m'encourager ; je suis heureux de le remercier et de lui témoigner ici mon très amical et respectueux attachement.

Les traitements industriels ont été effectués dans les Laboratoires du Docteur G. ROUSSEL, auxquels j'adresse mes remerciements pour avoir mis à ma disposition gratuitement, tout le matériel et les solvants nécessaires à l'extraction de la matière première. Je n'aurai garde à ce sujet d'oublier M. PÉNAU, directeur des services biologiques, auquel j'exprime toute ma gratitude.

Enfin, j'adresse tous mes remerciements à mes amis du Laboratoire qui, à des titres divers, m'ont aidé dans ces recherches.

Description de la drogue végétale.

Les écorces que nous avons traitées provenaient d'Abengourou, cercle de l'Indénie (Côte-d'Ivoire).

Nous ne pouvons faire une meilleure description de la plante que celle publiée aux Comptes rendus de l'Académie des Sciences par le Professeur Em. PERROT (2).

« Le *Pseudo-cinchona africana* Aug. CHEV. est un arbre
« de la famille des Rubiacées, élancé, de 15 m. à 20 m. de
« haut et de 25 cm. à 35 cm. de diamètre environ, avec
« jeunes rameaux et inflorescence glabres.

« Les feuilles sont opposées, avec pétioles grêles de 10 cm.
« à 20 cm. de longueur, à limbe papyracé de 15 cm. à 20 cm.
« de long sur 5 cm. à 7 cm. de large, oblongues lancéolées,
« très atténuées aux deux extrémités, longuement acumi-
« nées cunéiformes à la base, avec sept ou huit nervures la-
« térales, très saillantes en dessous et présentant ordinaire-
« ment des acarodomaties à leur point de jonction avec la
« nervure. Elles sont accompagnées de stipules lancéolées
« linéaires, de couleur vert rougeâtre et caduques, de
« 12 mm. de longueur sur 3 mm. de largeur à la base.

« Les fleurs blanchâtres et petites, en panicules termi-
« nales de 5 cm. à 10 cm., à rachis secondaires et tertiaires
« opposés le long des axes médians, forment une inflores-
« cence pyramidale.

« Le calice est à quatre lobes très petits, à tube urcéolé,
« présentant quatre lobes très petits, blanchâtres ; les
« quatre anthères sont insérées par un court filet à la base
« du tube de la corolle. Le fruit est sec, capsulaire, noirâtre
« à maturité, surmonté du calice persistant et s'ouvre en
« deux valves avec de nombreuses graines ailées dans
« chaque loge.

« L'écorce est en fragments roulés ou cintrés, plus ou
« moins volumineux, de 2 mm. à 5 mm. d'épaisseur, cou-
« verts d'un rhytidome écailleux, avec plaques de liège
« mince se détachant très facilement ; ces plaques subé-
« reuses sont fréquemment recouvertes par un lichen crus-
« tacé blanchâtre ; la cassure est fibreuse, assez courte ; la
« face interne, lisse est de couleur acajou.

« Au microscope, cette écorce est presque uniquement
« composée par un tissu libérien limité vers l'extérieur par
« de l'écorce secondaire mince, protégée elle-même du côté
« externe par un liège irrégulier, se détachant par plaques
« et interrompu çà et là par des lenticelles.

« Le tissu libérien, découpé par des rayons médullaires
« étroits, à deux et à quatre assises de cellules en bandes
« également étroites et irrégulières est composé de cellules
« parenchymateuses assez larges et de tubes criblés, alter-
« nant en files radiales avec des fibres isolées, ce qui donne
« à la coupe un aspect uniforme assez caractéristique. Çà
« et là quelques cellules parenchymateuses et surtout les
« éléments des rayons médullaires, sont plus ou moins rem-
« plis de sable cristallin d'oxalate de calcium ».

La Corynanthine.

Préparation.

1° Le mode de préparation utilisé par E. FOURNEAU (4) consiste en une extraction de la poudre grossière par l'acide sulfurique dilué et déplacement par le carbonate de sodium des alcaloïdes bruts totaux.

Ceux-ci isolés et séchés sont repris par l'ester acétique bouillant. La solution éthérée filtrée est précipitée par l'éther sulfurique et le magma cristallin jaune formé est recristallisé plusieurs fois dans l'alcool.

2° Plus tard, RAYMOND-HAMET décrit une méthode d'extraction de la Yohimbine par le benzène à chaud au Soxhlet et applique cette méthode à l'extraction de la corynanthine et de la corynanthéine (6).

L'écorce broyée en poudre grossière est traitée par une solution à 10 % de carbonate de sodium et les alcaloïdes libérés sont épuisés par le benzène au Soxhlet.

Les solutions benzéniques sont épuisées par l'acide formique à 2 % et les solutions formiques, neutralisées par le carbonate acide de sodium, sont épuisées au chloroforme.

Les solutions chloroformiques sont alors distillées sous pression réduite et laissent un résidu jaune foncé qui est dissous dans le minimum d'alcool. On ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique jusqu'à légère acidité au tournesol et les chlorhydrates formés sont précipités par addition d'acétone. Après une nuit à la glacière, on obtient un magma cristallin qui, lavé avec quelques centimètres cubes d'alcool froid et d'acétone, constitue les chlorhydrates d'alcaloïdes totaux, en une poudre cristalline presque incolore.

Cette poudre est dissoute dans l'eau à l'ébullition et l'on extrait les chlorhydrates de corynanthéine en se basant sur la solubilité de ceux-ci dans le chloroforme.

La solution qui ne contient plus alors que le chlorhydrate de corynanthine est neutralisée par le carbonate acide de sodium. La base libérée est épuisée par l'éther et la solution étherée abandonne par refroidissement la corynanthine en magnifiques cristaux blanc nacré.

3° Nous avons dans notre extraction industrielle, utilisé en le simplifiant, le procédé de RAYMOND-HAMET qui nous a donné des résultats satisfaisants dont voici le détail :

23 kilogrammes d'écorces de *Pseudo-cinchona* humectés avec 20 litres de solution de carbonate de sodium à 10 % sont introduits dans un appareil à extraction continue.

On laisse macérer 48 heures avec 90 litres de benzène ; on épuise ensuite pendant 8 heures par le benzène bouillant. Le volant de benzène utilisé est de 200 litres et le débit est de 150 litres à l'heure.

On laisse macérer 24 heures les résidus et l'on sou-tire le tout.

Les 200 litres de benzène sont alors réduits, d'abord à 60 litres dans l'appareil à extraction continue et, finalement, à 25 litres sous pression réduite.

Après repos de 24 heures, les solutions benzéniques abandonnent un précipité cristallin qui est filtré sur Büchner et pèse 200 grammes.

Il constitue la corynanthine brute.

La solution benzénique contient encore les alcaloïdes secondaires et servira à l'extraction de ceux-ci.

Purification de la corynanthine brute : Les 200 grammes de corynanthine brute sont lavés à l'éther et le magma cristallin jaune clair est mis en suspension dans 12 litres d'eau. On ajoute, goutte à goutte et en agitant de l'acide chlorhydrique. La base se dissout peu à peu. Puis, lorsque la réaction devient acide, il se forme un précipité blanc ; on ajoute encore quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique et on porte à la glacière.

Après 24 heures à la glacière, le précipité est filtré sur Büchner, lavé avec quelques centimètres cubes d'eau distillée froide, puis 25 centimètres cubes d'acé-tone froid.

On obtient ainsi 180 grammes de chlorhydrate de

corynanthine presque pur et que l'on peut purifier encore par une recristallisation dans l'eau chlorhydrique.

Il reste encore, dans les eaux mères d'une part, de notables quantités de corynanthine qui peuvent être récupérées par déplacement avec le carbonate acide de sodium et extraction à l'éther, et dans les solutions benzéniques primitives, d'autre part, une certaine quantité qui sera récupérée lors de la préparation des alcaloïdes accessoires.

Toutefois, cette méthode industrielle permet d'obtenir rapidement et avec un bon rendement un chlorhydrate de corynanthine parfaitement pur et correspondant à celui décrit par E. FOURNEAU (4).

Propriétés et composition chimique de la corynanthine.

La base se présente sous la forme de cristaux blancs se colorant à la lumière, basiques au tournesol, solubles dans le chloroforme bouillant, dans l'alcool méthylique, dans l'alcool éthylique et dans l'ester acétique bouillant ; peu solubles dans l'alcool absolu froid, dans le benzène, l'éther et l'acétone.

Insolubles dans l'éther de pétrole, dans l'eau pure et en présence des alcalis.

Le point de fusion assez difficile à déterminer, comporte une première fusion au-dessous de 200° qui paraît correspondre à une perte d'eau, suivie d'une resolidification ; puis la liquéfaction est définitive à

241/242°. E. FOURNEAU considère cette température comme indiquant le vrai point de fusion.

Les réactions colorées sont communes à la corynanthine, à la yohimbine et aux autres alcaloïdes du même groupe.

En solution sulfurique, légère coloration brune ; l'addition d'un cristal de bichromate de potassium détermine dans la liqueur des trainées bleu foncé.

Coloration bleue avec le réactif sulfurique de Kiliani (acide sulfurique contenant du sulfate ferrique).

Cette coloration peut être obtenue avec une solution chloroformique d'alcaloïde. Il suffit d'ajouter avec précaution le réactif de Kiliani et il se forme à la limite des deux liquides un très bel anneau bleu foncé qui diffuse dans la solution sulfurique.

La base est fortement levogyre :

$$[\alpha]_D^{23} = -125^{\circ}$$

dans l'alcool à 97° à une dilution de 2 %.

Le *chlorhydrate* est assez soluble dans l'eau froide (2,53 % à 20°). Il précipite par acidification de la liqueur.

Il est très soluble dans l'alcool absolu chaud et dans l'alcool méthylique, presque insoluble dans l'acétone.

Le point de fusion est aussi difficile à déterminer que pour la base cristallisée : entre 285 et 290° au bloc de Maquenne.

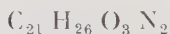
Le *chlorhydrate* est levogyre :

$$[\alpha]_D^{20} = -63^{\circ}$$

en solution aqueuse à 2 %.

Constitution chimique : La corynanthine offre avec la yohimbine une grande ressemblance et n'en diffère que par son pouvoir rotatoire lévogyre.

Sa composition centesimale correspond à la formule :



Elle possède comme la yohimbine une fonction ester méthylique mise en évidence par E. FOURNEAU (7) qui prépare l'acide corynanthique par saponification à l'aide de l'éthylate de sodium.

En 1934, RAYMOND-HAMET (8) poursuivant ses recherches saponifie la corynanthine avec de l'alcali et estérifie ensuite l'acide obtenu avec de l'alcool méthylique en présence d'acide chlorhydrique. Il obtient une base dont la formule brute correspond au produit initial mais qui est dextrogyre. Il appela cette base pseudo-corynanthine :

$$[\alpha]_D = + 107^{\circ}2$$

dans la pyridine.

En 1935, SCHOLZ (9) reprend les travaux précédents, montre la similitude entre les pouvoirs rotatoires de la pseudo-corynanthine, de la yohimbine (+ 107°5) et de l'isoyohimbine (+ 108°5) et conclut avec certitude que le nouveau corps isomérisé est un corps de la série de la yohimbine.

Les conditions de l'isomération, d'autant plus complète que la concentration et la durée de l'action de la potasse sont plus grandes, sont telles que l'on peut

admettre que les substituants ($-\text{OH}$ et $-\text{COO CH}_3$) se trouvent dans les deux alcaloïdes sur les mêmes atomes de carbone correspondants. La différence s'explique donc par une isomérisie *cis-trans*.

L'auteur en donne la preuve en montrant l'analogie des esters méthylque et éthylique des acides corynanthique et yohimbique ainsi que celle des dérivés apo préparés suivant la méthode indiquée par G. BARGER à propos de la yohimbine (10).

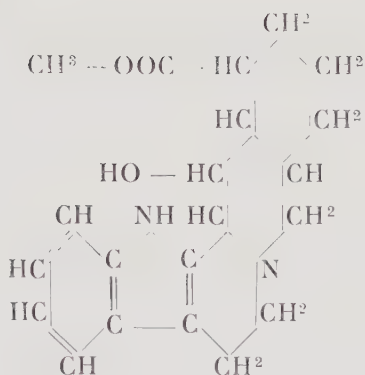
Les deux bases sont donc des diastéréoisomères.

La constitution de la yohimbine étant aujourd'hui parfaitement élucidée, en particulier grâce aux procédés de déshydrogénation sélénique utilisés par F. MENDECK et J.-P. WIBAUT (11), complétés par ceux de BARGER et C. SCHOLTZ (12) on peut adopter pour la corynanthine le même schéma que la yohimbine.

La déshydrogénation sélénique conduit à la formation de la cétoyobirine, de la yobirine et de la tétrahydroyobirine.

Le schéma de la yobirine déduit des produits de dégradation obtenus par différents auteurs, en particulier le corps $\text{C}_{12} \text{H}_{10} \text{N}_2$ identifié à l'harmane par Barger et Scholtz (13) montre que la yobirine noyau de la yohimbine est formée par l'union d'un noyau carbazolique à celui de l'isoquinoléine.

La formule proposée pour la yohimbine et par conséquent pour la corynanthine est la suivante :



Propriétés pharmacodynamiques de la corynanthine.

TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR LES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DE LA CORYNANTHINE.

Toxicité. — En 1925, RAYMOND-HAMET (14), compare la toxicité de la corynanthine à celle de la yohimbine et montre que la dose léthale pour le cobaye qui est pour le chlorhydrate de yohimbine de 24 milligrammes par kilogramme est pour le sulfate de corynanthine près de 7 fois supérieure : 160 milligrammes par kilogramme ; ce dernier est donc beaucoup moins toxique.

Action sur la pression artérielle et le système nerveux sympathique. — Le même auteur, en 1930 (15), montre que, chez le chien anesthésié par la chloralose, cet alcaloïde provoque, comme la yohimbine, d'une part une forte hypotension, d'autre part une paralysie

élective du système nerveux sympathique se traduisant par l'inversion de l'action hypertensive des doses moyennes d'adrénaline, c'est-à-dire par la transformation de cette action en une nette hypotension.

La corynanthine est donc le type même des sympathicolytiques vrais.

Plus tard, en 1934, avec E. ROTHLIN (16), il étudie son action sympathicolytique comparativement avec celle de la yohimbine par la méthode de BROON et CLARK (17) ; abolition des effets moteurs de l'adrénaline à une concentration déterminée sur les 2 segments d'un même utérus isolé de lapine.

Ils montrent incontestablement que la corynanthine a une action sympathicolytique au moins deux fois plus forte que celle de la yohimbine.

Effets vasculaires. — Enfin, en 1935 (18), il étudie les effets vasculaires de la corynanthine qui est un puissant vaso-dilatateur, mais comme la yohimbine et l'acétylcholine ne provoque qu'exceptionnellement une expansion du rein, l'hypotension s'accompagnant ordinairement d'une diminution passive du volume de cet organe.

La même année, RAYMOND-HAMET (19) montre l'action de la corynanthine sur la *circulation pénienne du chien*. Cet alcaloïde provoque une forte vaso-dilatation des organes génitaux ; l'écoulement sanguin de la veine dorsale de la verge étant mesuré sur la pelle oscillante d'un compteur de type CONDON (20).

Il étudie en outre avec E. ROTHLIN (21), *les effets*

utéro-adréNALINOLYTIQUES : ici encore l'action de la corynanthine est deux fois supérieure à celle de la yohimbine par rapport à un même étalon l'ergotamine ; *l'inversion des effets respiratoires de l'adrénaline* (22) : même influence que la yohimbine, l'adrénaline perd son action apneisante normale et devient légèrement polypneisante *et le pouvoir anesthésique local de la corynanthine* (22) qui se montre cette fois beaucoup moins active que la yohimbine, le pouvoir anesthésique de la corynanthine étant quatre fois plus faible que celui de la cocaïne, celle-ci étant deux fois moins anesthésique que la yohimbine.

Le pouvoir anesthésique de la corynanthine est donc huit fois moins élevé que celui de la yohimbine.

Signalons enfin que RAYMOND-HAMET (23) a essayé sur lui-même l'activité sympathicolytique de la corynanthine : 10 milligrammes de chlorhydrate de corynanthine prévenant presque complètement la forte augmentation du métabolisme basal provoquée normalement par l'injection intra-musculaire de 1 milligramme d'adrénaline. Il est moins catégorique quant à son action génitale, celle-ci paraissant positive, mais la part de l'auto-suggestion chez l'homme normal étant trop grande dans ce domaine, il conseille d'attendre une expérimentation systématique sur l'animal d'une part, et sur des sujets atteints d'asthénie génitale d'autre part.

Il faut encore signaler :

— *L'action antiexophtalmique et myotique de la*

corynanthine étudiée par L. JUSTIN BESANÇON, D. BOVET et KOHLER (24).

La *corynanthine* possède une activité antiexophtalmique nettement supérieure à dose égale à celle de la *yohimbine*.

Quant à son *action sur le diamètre irien*, elle possède un effet myotique intense alors que la *yohimbine* provoque un myosis passager et inconstant suivi d'une mydriase.

Corynanthine et *yohimbine* exercent vis-à-vis de la mydriase adrénalinique de l'œil énérvé de lapin un antagonisme très net et cette action est beaucoup plus grande pour la *corynanthine* que pour la *yohimbine*.

— *L'inversion de la tachycardie adrénalinique du lapin* a été étudiée par BOVET et SIMON (25) comparativement à la *yohimbine* et au 883 F. L'accélération cardiaque après injection d'adrénaline cesse rapidement de se produire, les phénomènes d'inversion apparente (arythmie et ralentissement du rythme) étant de même que pour le 883 F moins fréquents et moins importants qu'avec la *yohimbine*.

— *L'action hypothermisante de la corynanthine* étudiée par Sivadjian (26) ; la *corynanthine* annulant l'action hyperthermisante de la tétrahydronaphtylamine et du dinitrophénol 1, 2, 4.

Recherches personnelles sur les propriétés pharmacodynamiques de la corynanthine.

Les différents essais que nous avons pu faire nous ont conduits aux résultats suivants :

A. — ACTIONS DIRECTES DE LA CORYNANTHINE.

1° Diminution de la tension artérielle centrale et de la tension artérielle périphérique ; cette action est particulièrement nette dans le cas d'une hypertension artificielle (éphédrine, stimulation du bout central du sciatique).

2° Action stimulatrice sur l'intestin, observée sur l'intestin isolé de cobaye et sur l'animal entier (chien).

3° Action inhibitrice sur le tonus de l'utérus de cobaye (action nécessitant l'emploi de fortes doses).

B. — ACTIONS INDIRECTES

Diminution des effets de l'adrénaline sur :

- la pression artérielle centrale et périphérique,
- le tonus de l'utérus,
- les mouvements intestinaux.

Ces résultats sont indiqués et commentés dans les courbes suivantes :

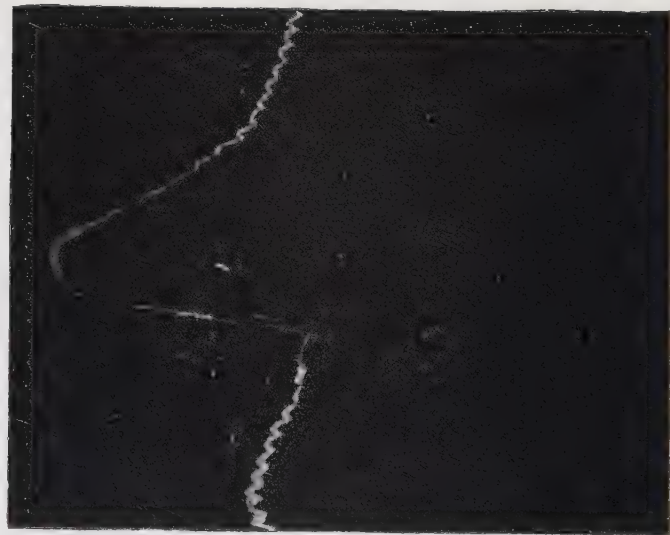
— — — — —

Entre C. D. discontinuité voulue de la courbe animal sous l'action de la corynanthine.

Adréal.

Y

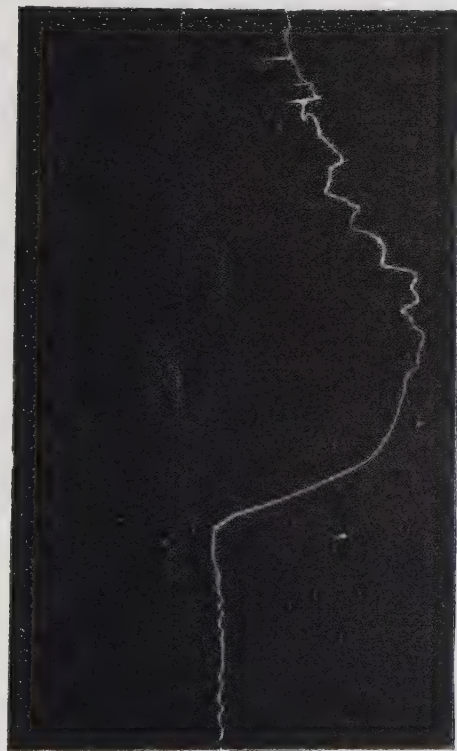
C ... D



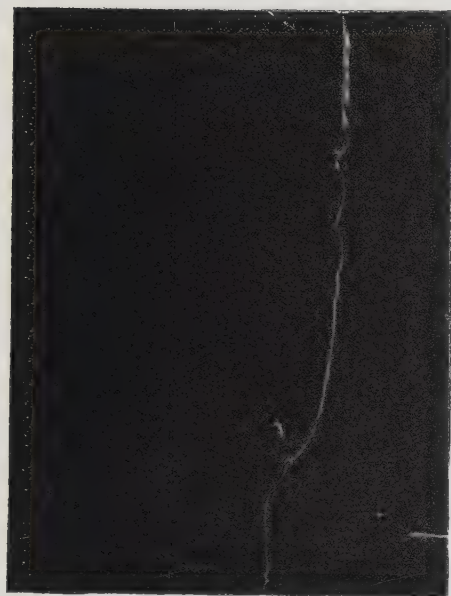
I

II

FIG. 1. — Pression artérielle du chat (4 kgr. ; chloralose ; section des deux vagues), I et II : Action de 1 cc. d'une sol. d'adrénaline (1, 100,000) avant et après plusieurs injections intraveineuses de chlorhydrate de corynanthine (2 cgr.). Forte diminution de l'action hypertensive de l'adrénaline et diminution lente et progressive de la tension initiale voir A et B).

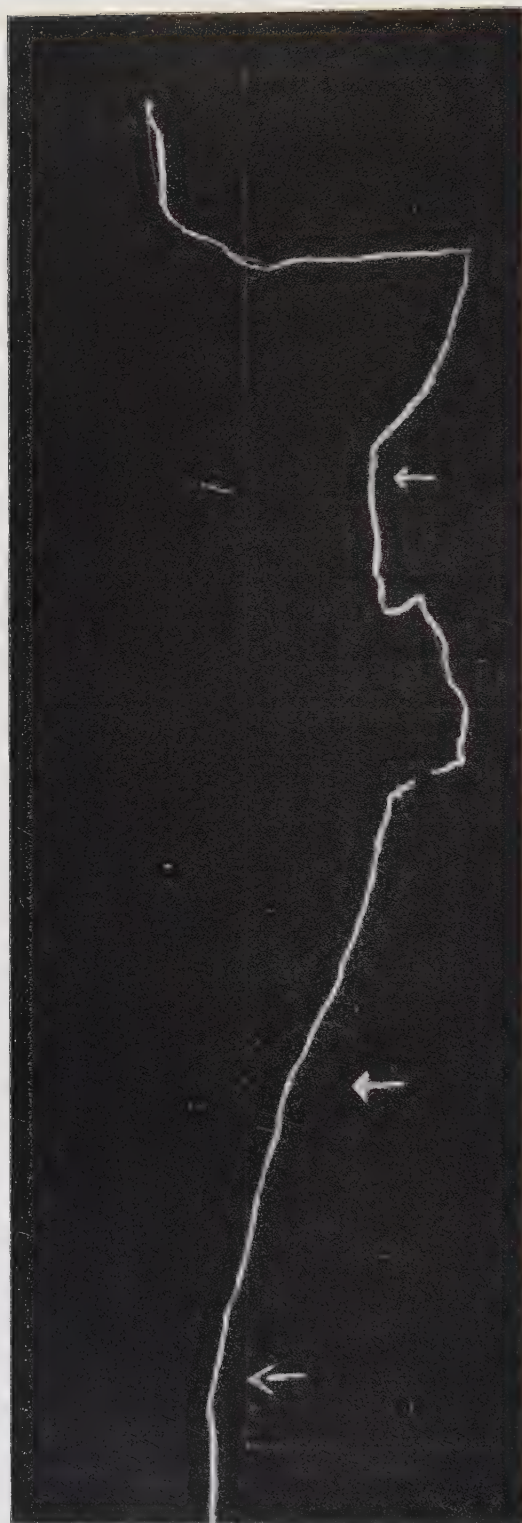


I



II

FIG. 2. — Uterus isolé de cobaye.
I et II. Action de l'adrénaline (1 cc. ; 1 : 10.000) avant et après addition au bain (40 cc.) de 8 mgr. de chlorhydrate de corvnanthine.
Diminution de l'effet paralysant de l'adrénaline.



I

II

III

IV

FIG. 3. — U ténus isolé de cobaye.

I. Action d'une forte dose de chlorhydrate de corynanthine (20 mgr.).

II. Action d'adrénaline (1 cc. ; 1 : 10.000) ajoutée au même bain.

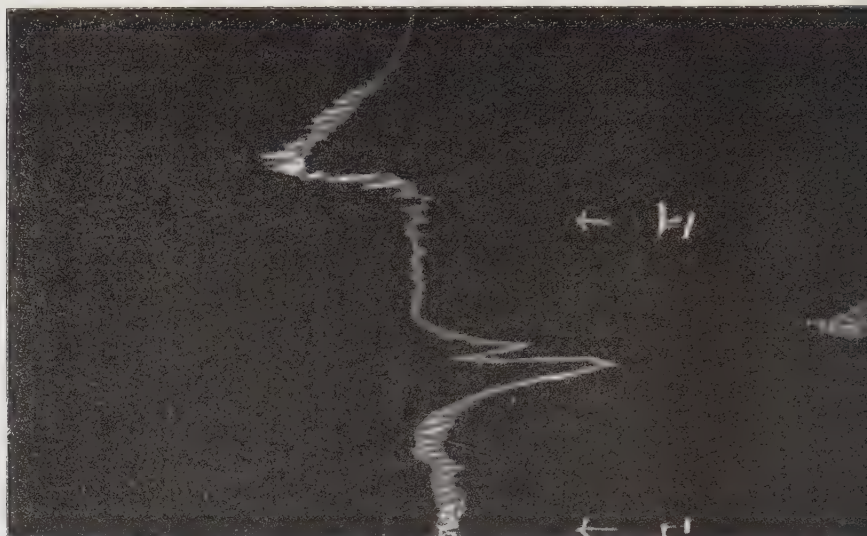
III. Action de la même dose d'adrénaline après lavage.

IV. Action d'acétylcholine.

Diminution du tonus de l'utérus par la corynanthine (fortes doses). L'action de l'acétylcholine prouve que la réactivité de la préparation était intacte.



b



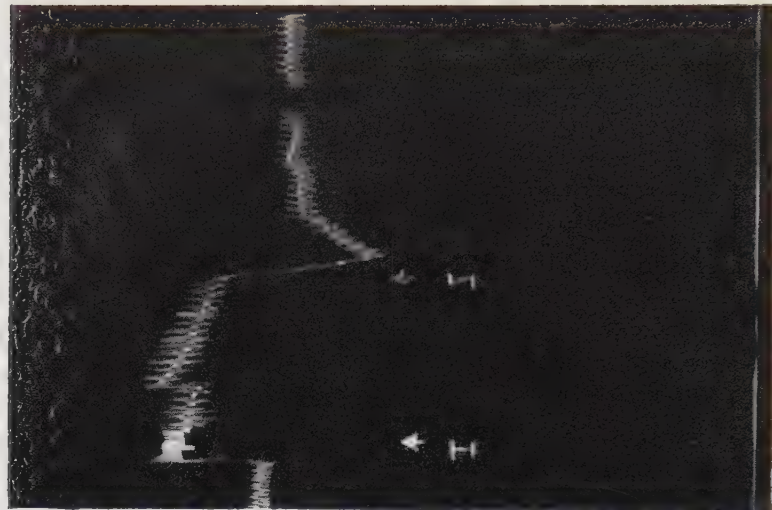
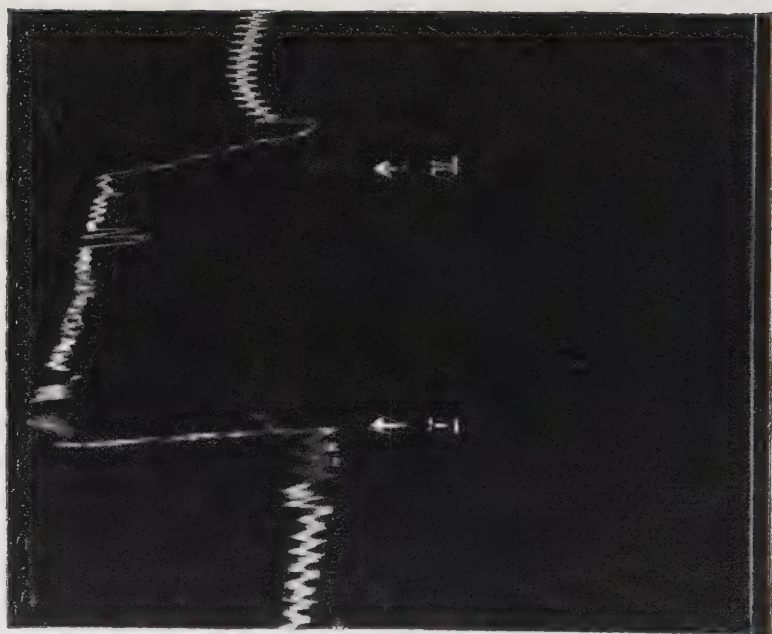
a





FIG. 5. — Chien de 7 kgr. Chloralosane : les deux vagues sont coupés.
Enregistrement simultané de la pression artérielle centrale (A) et de la pression art.
périphérique (B).

- a) Action de 1 cc. d'une sol. d'adrénaline (1 : 10.000) (injection intraveineuse).
- b) I. Action de 5 mgr. de corynanthine sur la pression centrale et sur la pression
périphérique.
II. Action de la même dose d'adrénaline (1 cc. ; 1 : 10.000) après corynanthine).
La corynanthine diminue la pression art. centrale et la pression périphérique (action
propre) et diminue les actions de l'adrénaline sur les deux pressions.



a

b

FIG. 6. - Chien de 8 kgr. Pression artérielle.

a I et *b* II. Action de 1 gr. d'éphédrine.

a II et *b* II. Injection de 5 mgr. de corynanthine en pleine action de l'éphédrine.

La corynanthine diminue nettement et rapidement la tension artérielle artificiellement augmentée (éphédrine). Action antagoniste durable et rapide de la corynanthine.

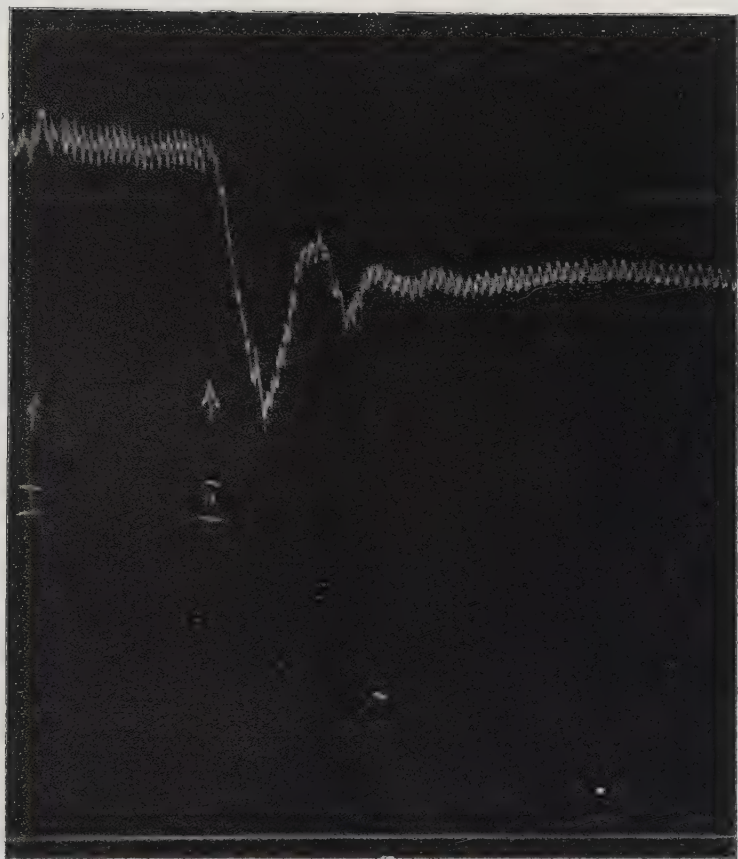


FIG. 6 c.

- I. Injection de 2 cgr. d'éphédrine*.
- II. Injection de 15 mgr. de corynanthine.

L'action hypertensive de l'éphédrine se dissipe, tandis que l'action hypotensive de la corynanthine persiste. Aucun retour à la normale.

* Injection effectuée sur un chien déjà éphédriné : action pharmacologique de l'éphédrine épuisée.
Action de la corynanthine intacte.

L'excitation du bout central
 donne une hypertension qui est
 inversée par act. de la coryn.
 Hypertension volontairement
 provoquée pour mieux marquer
 l'hypotension consécutive.

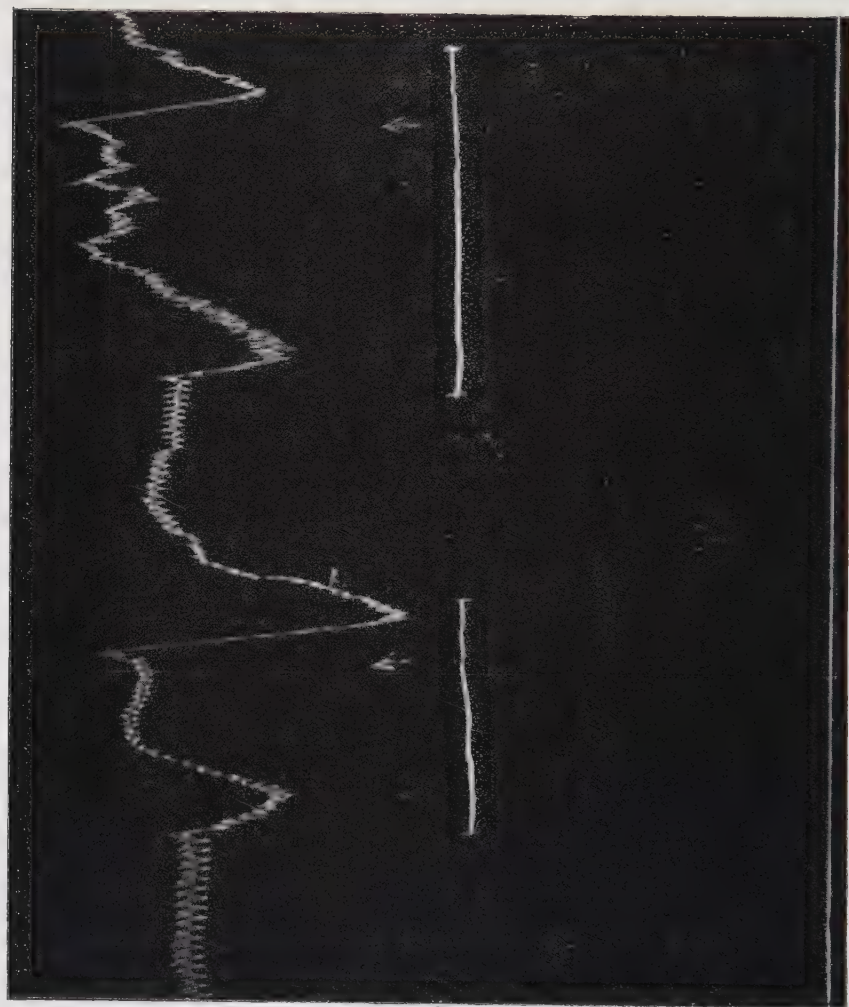


FIG. 7. — Chien de 6 kgr. Pression artérielle.
 — Excitation du bout central du sciatique gauche.
 - - - Injection de 5 mgr. de corynanthine.
 ↑ Inversion de l'effet de l'excitation sympathique.

Animal *entier*.

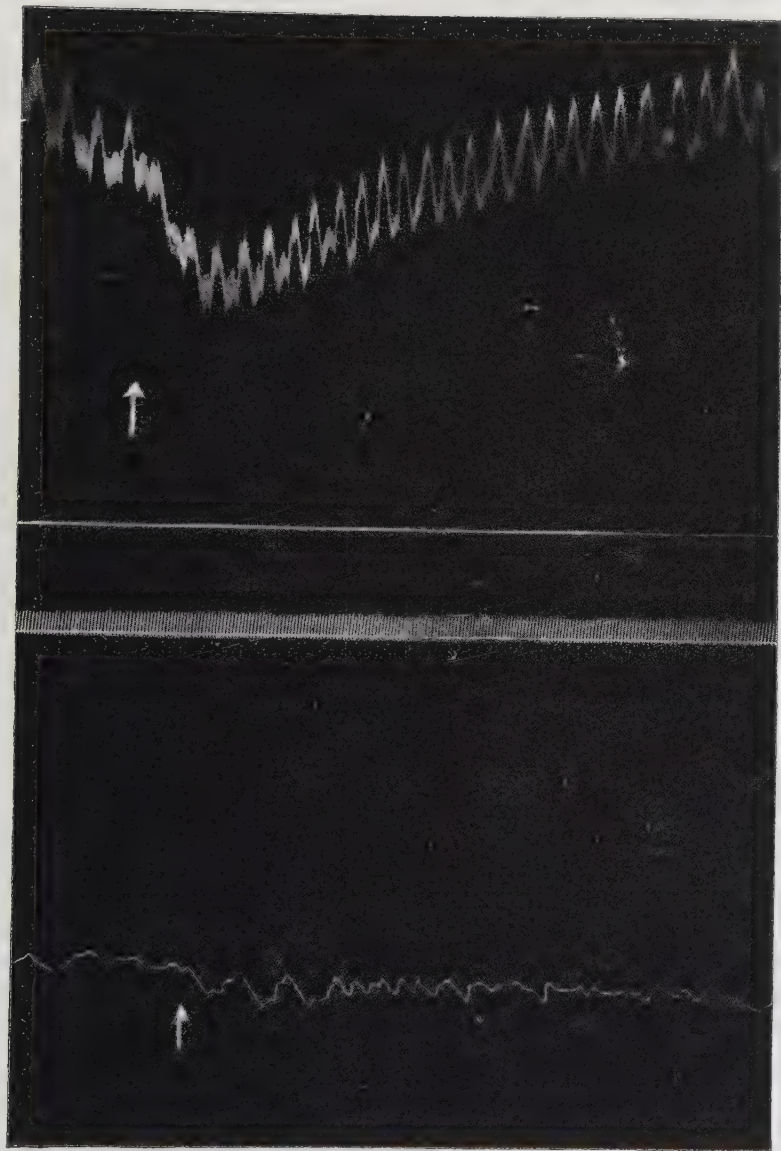
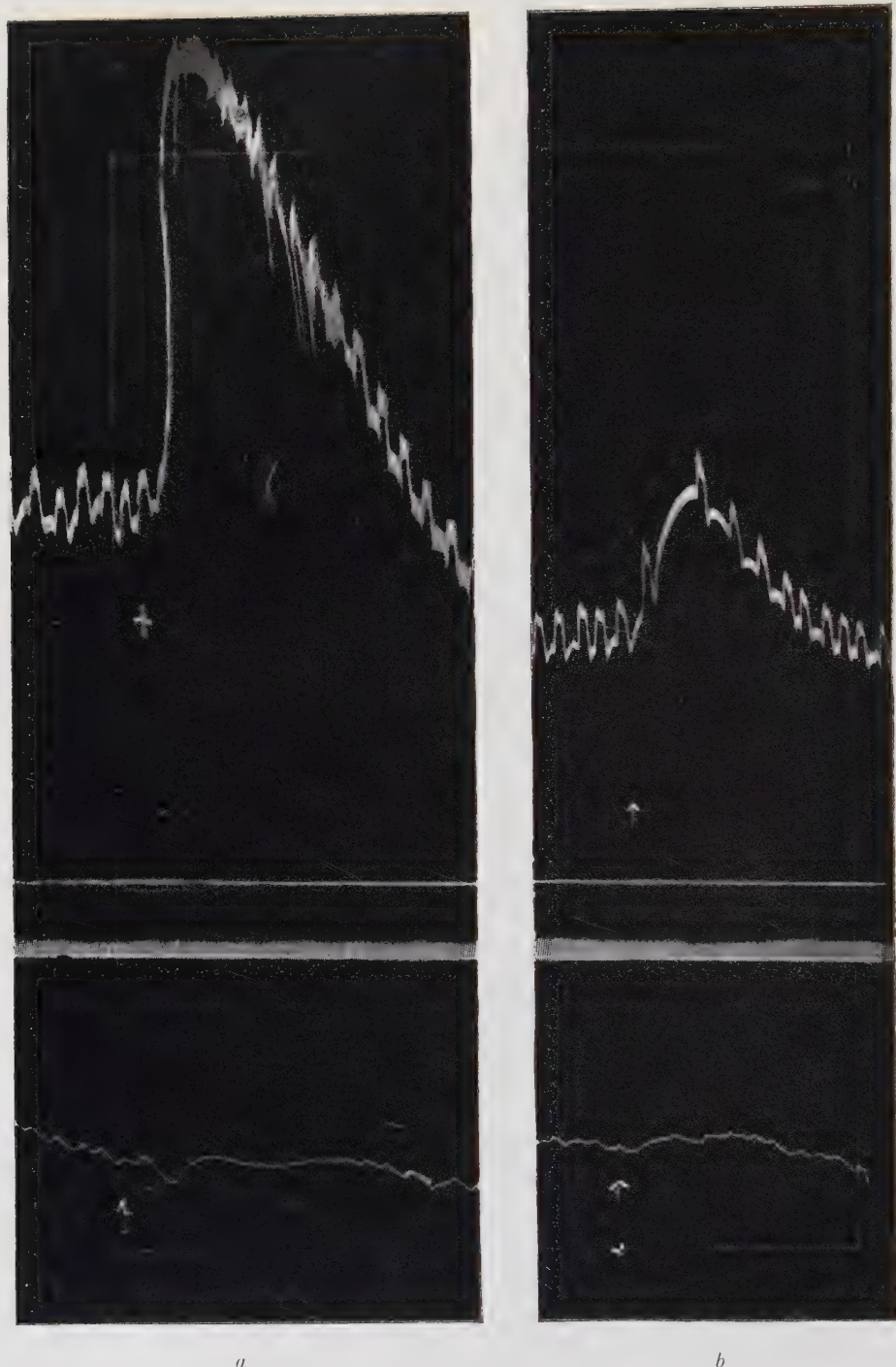


FIG. 8. — Chien de 6 kgr. Enregistrement simultané de la pression artérielle et des mouvements intestinaux.

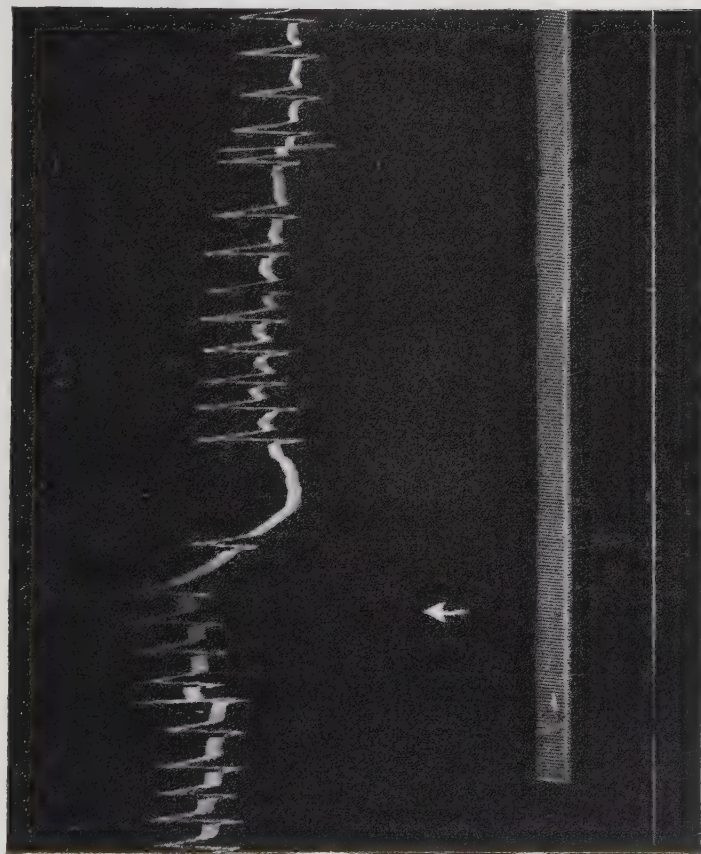
↑ Action de 5 mgr. de corynanthine :
Chute de la pression artérielle et accélération des mouvements intestinaux.



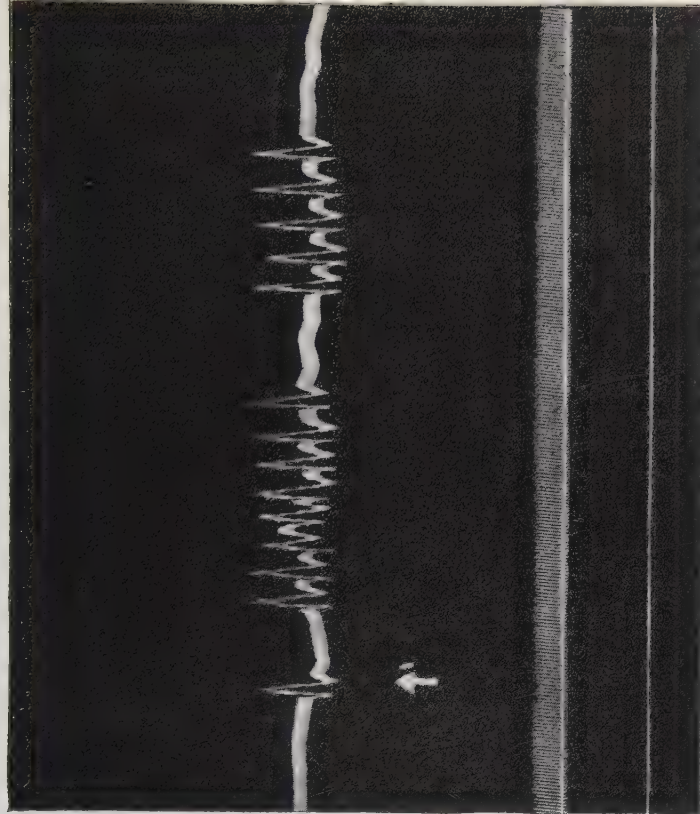
F.g. 9. — Chien de 6 kgr. chloralosane ; les deux vagues sont coupés. Enregistrement simultané de la pression artérielle et des mouvements intestinaux.
 Injection de 1 cc. d'un sol. d'adrénaline (I : 10.000).
a) avant ;
b) après des injections répétées de corynanthine (5 cgr.).
 La corynanthine diminue nettement les effets de l'adrénaline sur la pression artérielle et sur l'activité intestinale.

Cliché discontinu.
Atropine.

C γ D



I



II

FIG. 10. — Action de la corynanthine sur la pression artérielle du chien (9 kgr.). I, avant, II, après atropine. Inhibition de l'action de la corynanthine par l'atropine.

Les longues amplitudes secondaires
indiquent le rythme respiratoire.
Possibilité d'action cardiotonique.

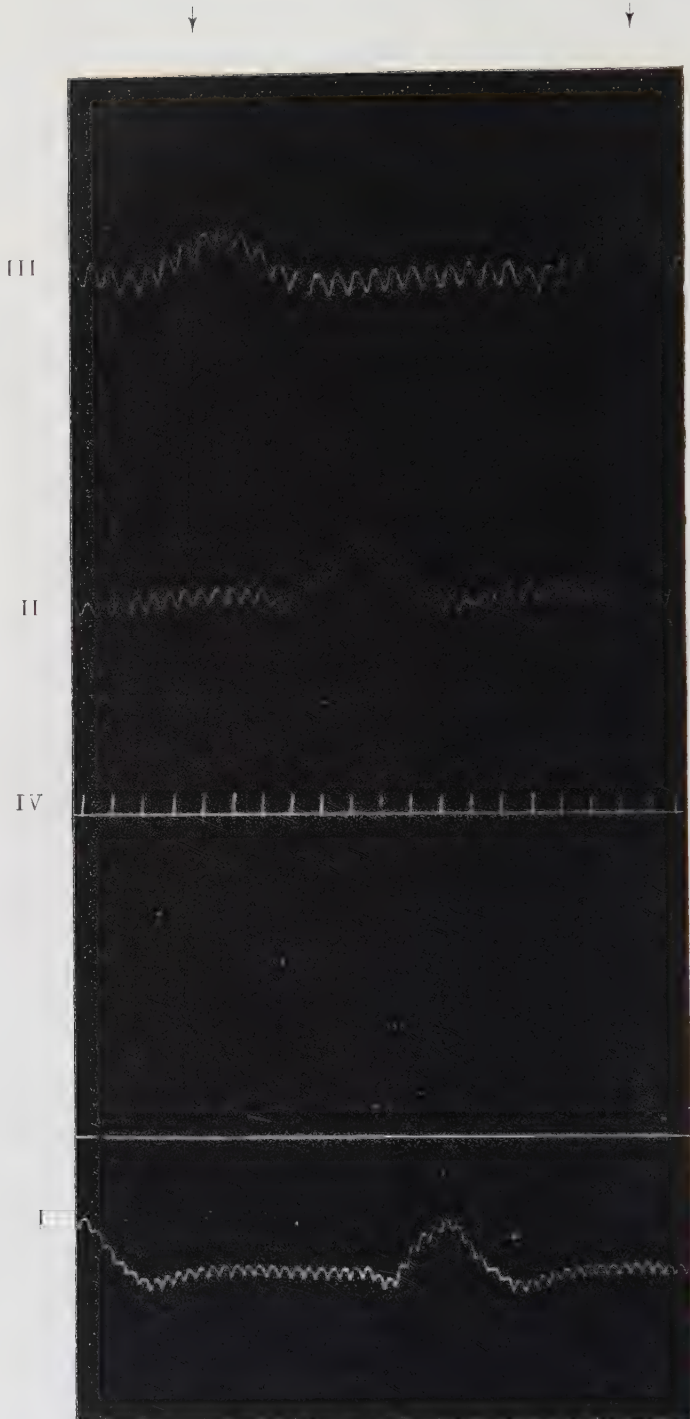


FIG. 11. — Action de la corynanthine sur le rythme cardiaque.
Chien atropiné. I, rythme normal. II et III, rythme cardiaque après injection
de corynanthine (2×10 mgr.). Temps en sec. IV, ralentissement du cœur et
augmentation de l'amplitude cardiaque (artère carotide).

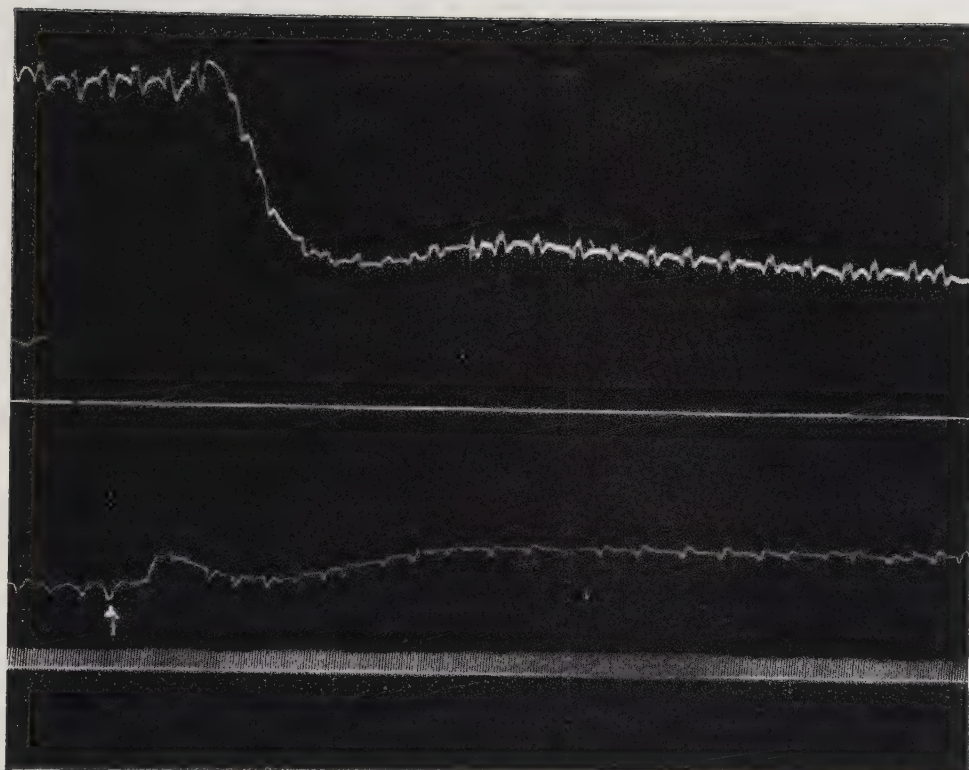


FIG. 12. — Action propre de la corynanthine (10 mgr.) sur la pression artérielle (a)
et sur le volume rénal (b).

La corynanthine augmente le volume rénal (vaso-dilatation).

Temps en sec.

Chien de 9 kgr. bivagotomisé.

La vagotomie double a pour effet dans cette expérience comme dans les autres
où elle a été appliquée de suspendre les effets centraux du vague.



FIG. 13. — Action de la corynanthine sur l'activité réflexe.
Réflexe linguo-maxillaire. Chien de 6 kgr.

Inhibition de l'activité réflexe après injection de fortes
doses (10 cgr.).

Entre C-D, cliché discontinu.
Action de la corynanthine.

Corynanthine.

C D

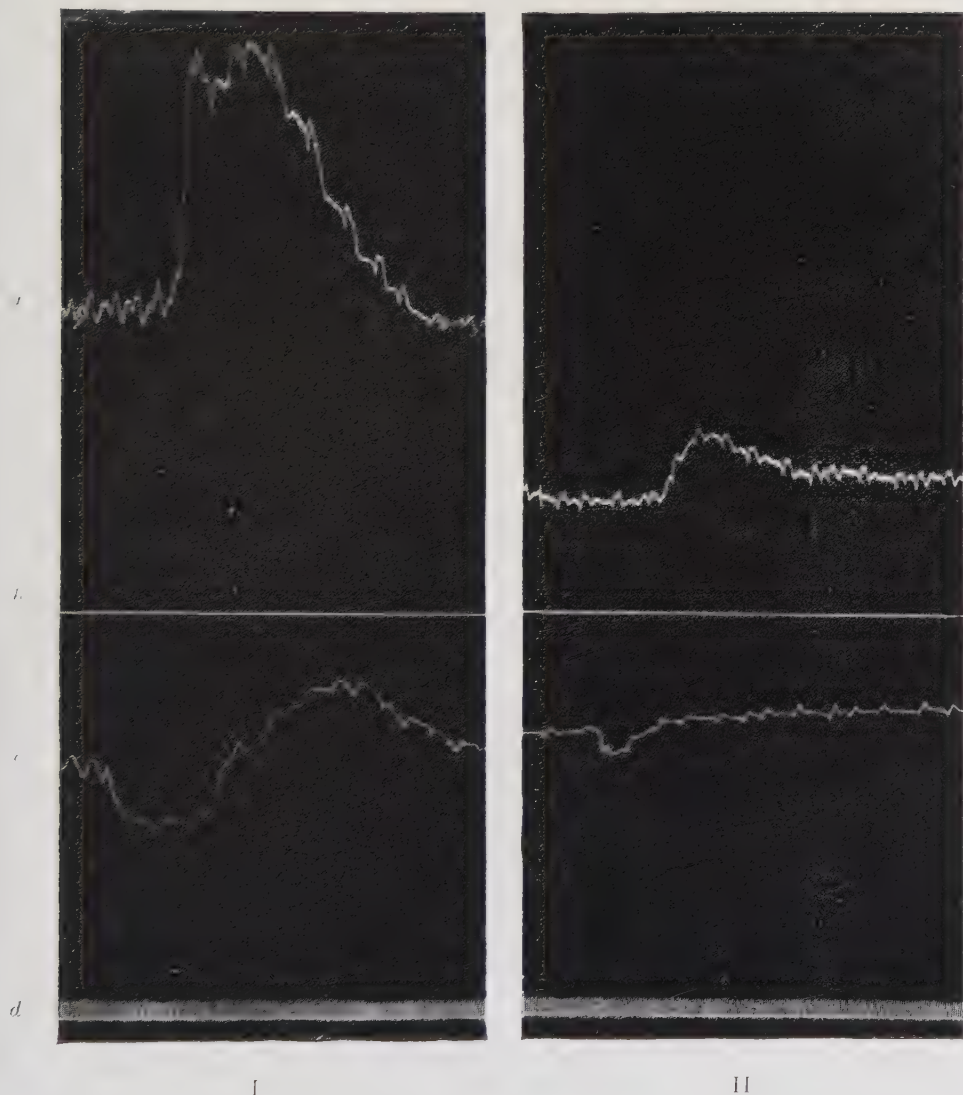


FIG. 14. — Pression artérielle du chien bivagotomisé (8 kgr.).

- a) pression artérielle ;
- b) ligne zéro ;
- c) volume rénal (rein gauche) ; oncographie.
- d) temps en sec.

I, action de 1 cc. d'une sol. d'adrénaline (I : 10.000).
II, action de la même dose après injection de 10 mgr. de corynanthine.
La corynanthine diminue fortement l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle et sur le volume rénal

Le groupe des Corynanthéines.

Historique.

En 1909, E. FOURNEAU (4) signale la présence d'un alcaloïde amorphe dans les eaux mères éthérées de la corynanthine qu'il isola grâce à sa solubilité dans l'éther et le peu de solubilité de son chlorhydrate et qu'il décrivit comme inactif sur la lumière polarisée.

En 1933, RAYMOND-HAMET (6) décrit une nouvelle méthode de séparation de la corynanthine et de l'alcaloïde amorphe basée sur la solubilité du chlorhydrate de ce dernier dans le chloroforme. Puis cet auteur identifie (5) l'alcaloïde amorphe avec la corynanthéine isolée en 1926 par KARRER et SALOMON (27).

Nous verrons que s'il nous est possible d'admettre la corynanthéine de Karrer et Salomon dans le groupe des corynanthéines, il nous est impossible d'adopter les conclusions de RAYMOND-HAMET, celui-ci se basant sur la parenté des pouvoirs rotatoires de son chlorhydrate avec le chlorhydrate de Fourneau d'une part et celui de Karrer et Salomon d'autre part.

Nous avons démontré que ce que R.-Hamet et d'autres auteurs appellent chlorhydrate de corynan-

théine est en réalité un mélange dont le pouvoir rotatoire n'est pas constant au cours de différentes extractions et que de ce chlorhydrate on peut isoler au moins trois alcaloïdes nouveaux, dont l'un a été obtenu par M.-M. JANOT et nous-même en 1938, parfaitement cristallisé et décrit par ailleurs (28).

Préparation des chlorhydrates des corynanthéines.

Lors de la préparation industrielle de la corynanthine, il nous restait 25 litres d'une solution benzénique contenant encore une certaine quantité de corynanthine et la totalité des corynanthéines.

Cette solution benzénique a été épuisée par 150 litres d'acide formique à 2 %.

Les solutions formiques ont été neutralisées avec 7 kgr. de carbonate acide de sodium et les alcaloïdes totaux sont extraits avec 100 kgr. de chloroforme.

Les solutions chloroformiques sont desséchées sur du chlorure de calcium anhydre et concentrées sous vide réduit.

On obtient une masse jaune foncé et pâteuse constituant les alcaloïdes bruts.

Les alcaloïdes bruts sont dissous dans 5 litres d'acétone et l'on ajoute à la solution acétonique de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide ; il se forme un précipité et l'on porte à la glacière.

Après 24 heures, on centrifuge et lave par centrifugation avec 25 litres d'acétone.

Le précipité une fois desséché pesait 180 grammes et constituait les *chlorhydrates bruts totaux*.

Il était légèrement coloré en jaune et renfermait à côté d'un peu de chlorhydrate de corynanthine la totalité des alcaloïdes accessoires du groupe des corynanthéines.

Pour séparer les chlorhydrates des corynanthéines de la corynanthine résiduelle :

138 grammes d'alcaloïdes bruts totaux ont été dissous à chaud dans 11 litres d'eau, la solution refroidie et filtrée ;

Cette solution aqueuse a été épuisée par 100 kgr. de chloroforme ;

Les solutions chloroformiques distillées sous pression réduite jusqu'à début de cristallisation sont portées à la glacière.

Après 24 heures, la solution est prise en masse cristalline, légèrement colorée en jaune. On filtre sur Büchner et lave avec quelques centimètres cubes de chloroforme glacé.

On obtient 100 grammes de chlorhydrates de corynanthéine très légèrement colorés en jaune.

La solution aqueuse épuisée au chloroforme contenait encore le chlorhydrate de corynanthine ; la base a été déplacée par le carbonate acide de sodium et extraite à l'éther. On obtient ainsi 12 grammes de corynanthine parfaitement blanche.

Les chlorhydrates des corynanthéines obtenus dans

cette préparation industrielle avaient un pouvoir rotatoire.

$$[\alpha]_D^{20} = + 13.9 \text{ dans l'alcool méthylique}$$

Comme par ailleurs nous avons, lors d'essais au laboratoire, obtenu des chlorhydrates ayant un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = + 7.6$ et que lorsque l'on fait cristalliser ces chlorhydrates dans l'eau le pouvoir rotatoire varie constamment (*), nous avons été conduit à admettre que ce prétendu chlorhydrate de corynanthéine n'était qu'un mélange et ne pouvons approuver les résultats de Raymond-Hamet identifiant ce chlorhydrate de corynanthéine avec celui de Karrer et Salomon en se basant sur l'identité de leur pouvoir rotatoire et faisant par ailleurs (29) l'étude chimique et la préparation de l'acide corynanthéique à partir d'un corps qui n'est en réalité qu'un mélange.

Préparation de la corynanthéine cristallisée.

Nous avons décrit avec M.-M. JANOT la préparation et les caractères d'une corynanthéine cristallisée dont le pouvoir rotatoire était constant et les caractères physiques et chimiques nettement définis (28).

Nous avons poursuivi ces recherches avec le maté-

(*) 67 gr. 2 de ces chlorhydrates $[\alpha]_D + 13.9$ sont recristallisés dans un litre d'eau chlorhydrique et donnent 57 gr. 7 de chlorhydrates $[\alpha]_D + 10$; les eaux mères abandonnent après concentration 6 gr. 80 d'un autre chlorhydrate $[\alpha]_D + 27.5$.

riel provenant de l'extraction industrielle décrite plus haut et donnons les résultats obtenus :

54 gr. 2 de chlorhydrates $[\alpha]_D = + 10^\circ$ sont dissous dans 1.500 cc. d'eau à chaud ;

La solution refroidie est neutralisée par une solution saturée de carbonate acide de sodium ;

La base est déplacée et surnage à la surface du liquide, on laisse décanter et après une heure de repos à la glacière, on filtre ;

La base est lavée à l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage ne contiennent plus ni carbonate ni chlorures.

Cette base est alors desséchée dans le vide phosphorique. Elle constitue la base amorphe primitive et pèse 46 gr. 30.

Le pouvoir rotatoire de cette base amorphe est $[\alpha]_D = - 7^\circ$ dans l'alcool méthylique.

42 gr. 50 de cette base amorphe sont dissous dans 500 cc. d'alcool absolu, en chauffant légèrement.

La solution filtrée est légèrement colorée en jaune. On la refroidit et on ajoute goutte à goutte de l'eau distillée jusqu'à trouble persistant, soit 350 cc.

Le trouble disparaît en chauffant légèrement et l'on porte à la glacière. Après 48 heures, il s'est formé un gâteau cristallin formé de rosettes de fines aiguilles blanches.

Les eaux mères sont décantées.

Les cristaux sont alors recristallisés dans les mêmes conditions dans l'alcool dilué.

Après sept cristallisations successives, on obtient

15 grammes d'une base parfaitement cristallisée dont le pouvoir rotatoire reste fixé à :

$$[\alpha]_D^{20} = + 27.7 \text{ dans l'alcool méthylique}$$

Cet alcaloïde est absolument identique à celui que nous avons décrit avec M.-M. JANOT. Nous avons pu, d'autre part, le préparer avec les résidus amorphes provenant de l'extraction de la corynanthine par FOURNEAU. N'ayant jamais eu entre les mains l'alcaloïde de KARRER et SALOMON, il nous a été impossible de l'identifier avec celui-ci.

Préparation des autres alcaloïdes du même groupe.

Lors de la préparation de la corynanthéine cristallisée, nous avons obtenu sept eaux mères provenant des sept cristallisations successives.

Les premières eaux mères additionnées goutte à goutte d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à réaction acide au tournesol ont été distillées dans le vide et concentrées à 200 cc. On porte à la glacière.

On obtient après 24 heures 10 gr. 10 d'un chlorhydrate dont le pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D = -4.5$ dans l'alcool méthylique.

Une nouvelle concentration des eaux mères donne encore 3 gr. 15 d'un chlorhydrate $[\alpha]_D = -7.6$ et finalement une troisième 0 gr. 40 d'un chlorhydrate dont le pouvoir rotatoire n'a pas été calculé.

Le chlorhydrate $[\alpha]_D = -4.5$ a été soumis à une

cristallisation fractionnée qui a donné les fractions suivantes :

$$A_2 [\alpha]_D = - 3^{\circ},5$$

$$A_3 [\alpha]_D = - 5^{\circ},1$$

$$A_4 [\alpha]_D = - 8^{\circ},3$$

Le chlorhydrate A_2 dont le pouvoir rotatoire est le moins élevé soumis à une nouvelle recristallisation dans l'eau se stabilise à ce même pouvoir rotatoire de $- 3^{\circ},5$.

Il semble donc que les premières eaux mères contiennent un alcaloïde plus soluble dans l'alcool dilué que la corvnanthéine cristallisée et dont le chlorhydrate est assez peu soluble dans l'eau ; le pouvoir rotatoire de ce chlorhydrate est fixé à $[\alpha]_D = - 3,5$, dans l'alcool méthylique.

L'étude chimique de cet alcaloïde n'a malheureusement pas pu être terminée.

Les secondes eaux mères après un traitement analogue ont donné 6 grammes d'un chlorhydrate $B_1 [\alpha]_D = - 15^{\circ},6$; donc nettement différent du premier.

Ce chlorhydrate redissous dans l'eau abandonne successivement des chlorhydrates dont le pouvoir rotatoire s'abaisse progressivement.

$$B_2 [\alpha]_D = - 10^{\circ},3$$

$$B_3 [\alpha]_D = - 16^{\circ},3$$

$$B_4 [\alpha]_D = - 27^{\circ},1$$

Le chlorhydrate le plus lévogyre, par de nouvelles recristallisations, voit son pouvoir rotatoire s'abaisser jusqu'à $[\alpha]_D = - 30^{\circ},6$.

Malheureusement la quantité dont nous disposions à la fin ne nous permet pas d'affirmer que ce chiffre soit vraiment définitif et les événements actuels nous mettent dans l'impossibilité de continuer notre travail dans ce sens.

Nous pouvons cependant prétendre que les secondes eaux mères contenaient une base moins soluble dans l'alcool que la précédente, mais plus soluble que la corynanthéine cristallisée.

Le pouvoir rotatoire des chlorhydrates récupérés des eaux mères suivantes s'est ensuite élevé progressivement, est devenu positif et celui des dernières eaux mères était identique à celui du chlorhydrate de la corynanthéine cristallisée.

Nous donnerons ici les chiffres que M.-M. JANOT et nous avons publié aux Comptes Rendus de l'Académie des Sciences sur un fractionnement du même type :

$$C = - 11^{\circ},6$$

$$D = - 4^{\circ},6$$

$$E = + 31^{\circ},2$$

et finalement : $F = + 43^{\circ},4$.

En résumé, nous avons démontré que le chlorhydrate de corynanthéine décrit jusqu'alors est un mélange d'où l'on peut retirer trois alcaloïdes nouveaux :

1° *une corynanthéine cristallisée dextrogyre* : $[\alpha]_D = + 27^{\circ},7$ dont nous avons fait par ailleurs l'étude chimique détaillée ;

2° *une base, non cristallisée jusqu'alors*, plus soluble

dans l'alcool dilué et dont le chlorhydrate se stabilise à $[\alpha]_D = - 3.5$;

3° *une troisième base non cristallisée* dont la solubilité dans l'alcool dilué est comprise entre les deux précédentes et dont le pouvoir rotatoire est assez fortement lévogyre, environ $[\alpha]_D = - 30^\circ$ pour le chlorhydrate.

L'étude chimique de ces deux derniers alcaloïdes n'a pu être faite, par suite de notre rappel sous les drapeaux.

Nous avons également, avec M.-M. JANOT, démontré que leurs spectres d'absorption dans l'ultra-violet étaient voisins de celui de la corynanthéine cristallisée dextrogyre, ce qui tend à prouver que leur constitution chimique serait identique.

Constitution chimique de la corynanthéine cristallisée.

La composition centésimale de ce nouvel alcaloïde correspond à la formule :



Nous pensons donc qu'il s'agit d'une méthylcorynanthine et non d'une méthoxycorynanthine comme le supposait RAYMOND-HAMET (30).

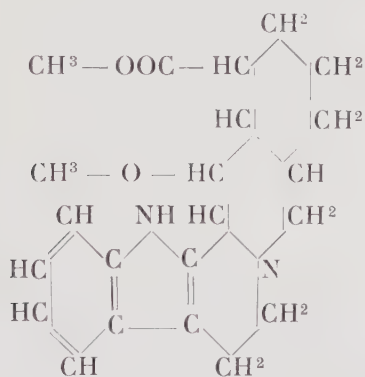
Nous avons pu préparer l'acide corynanthéique correspondant.

La corynanthéine cristallisée contient deux groupe-

ments — OCH_3 ; nous pensons que l'acide norcorynanthéique est identique aux acides corynanthique et yohimbique.

Ces recherches en cours n'ont pu être complètement terminées à temps.

Nous pensons cependant que l'on peut attribuer provisoirement à la corynanthéine cristallisée le schéma suivant dérivant de celui de la corynanthine :



La base cristallisée en fines aiguilles blanches prismatiques est très soluble dans l'éther, soluble dans la pyridine, les alcools méthylique et éthylique.

Son chlorhydrate bien cristallisé possède en solution dans le méthanol un pouvoir rotatoire de $+ 43^\circ 4$.

Le tartrate est très peu soluble dans l'eau et les alcools méthylique et éthylique.

Le point de fusion de la base est $115/116^\circ$ au bloc Maquenne.

Les réactions colorées sont les mêmes que pour la

corynanthine et la yohimbine, en particulier la coloration bleue avec le réactif de Kiliani.

Propriétés pharmacodynamiques des corynanthéines.

Une seule indication sur la toxicité et l'action sympathicolitiques de la corynanthéine avait été publiée par RAYMOND-HAMET et ROTHLIN (30).

Le chlorhydrate de corynanthéine décrit par RAYMOND-HAMET possède une action sympathicolitique comparable à celle de la corynanthine, mais se montre nettement plus toxique.

Ce chlorhydrate étant un mélange, nous avons évidemment l'intention d'étudier les propriétés de notre alcaloïde cristallisé et celles des bases amorphes accessoires.

Les événements actuels ne nous en donnent pas le loisir.

/ *
* * *

Notre intention était aussi de faire l'étude pharmacodynamique des dérivés de la corynanthine. Nous avons à cet effet préparé différents sels de l'acide corynanthique.

Il nous reste à ajouter que RAYMOND-HAMET signale en 1938 (31) que les dérivés de la yohimbine : yobirine et tetra hydro yobirine obtenus par déshydrogénation sélénique de la yohimbine et que l'on doit vraisem-

blement obtenir par un traitement identique de la corynanthine, sont des sympathicosthéniques contrairement à tous les dérivés yohimbiques étudiés jusqu'alors qui sont des sympathicolytiques vrais.

Nous n'avons pu contrôler ces dire.

Application à la thérapeutique de la Corynanthine.

Les résultats de l'expérimentation physiologique suggèrent l'emploi de la corynanthéine dans le cas de sympathicotonie.

Nous avons pu réunir les observations suivantes :

La corynanthéine a été utilisée par voie orale associée à l'atropine et la phényléthymalonylurée sous forme de comprimés désignés sous le nom de comprimés C. A. P.

1^{er} Rapport (28 mars 1939).

Les comprimés C. A. P. ont été mis en expérimentation le lundi 20 mars sur trois malades dont les observations sont résumées ci-après :

OBSERVATION I. — Femme de 45 ans, présentant depuis plusieurs années des troubles circulatoires des extrémités, principalement au niveau des doigts de la main et revêtant le type de crises de « syncope locale » sous l'influence du froid. A l'examen, le cœur

paraît normal, la tension artérielle est de 15-9, et on ne remarque aucune modification particulière de l'indice oscillométrique au moment où l'on pratique cette recherche. Pas de troubles endocriniens nets. L'examen somatique complet est négatif. On prescrit comprimés C. A. P. trois par jour pendant 2 jours, puis augmenter de 1 par jour jusqu'à 6 par jour (3 fois 2) à prendre avant chacun des trois repas.

Huit jours après, la malade est revue. Elle n'accuse aucune amélioration notable de ses troubles, toutefois elle signale que depuis 24 heures, elle paraît avoir moins de crises. Elle accuse également depuis la veille, un léger malaise après la prise de comprimés, sensation un peu nauséuse, sialorrhée, mais ni vertiges ni vomissements, le tout durant environ deux heures, sans être influencée par le repas.

On conseille de persister dans le traitement, aux mêmes doses, sous réserve de l'exagération des troubles ci-dessus relatés. Rendez-vous pris pour lundi prochain.

OBSERVATION II. — Femme de 43 ans, non ménopausée, présentant depuis des années tout le riche cortège symptomatique du déséquilibre neuro-végétatif, sans signe organique appréciable. On prescrit les comprimés C. A. P. aux mêmes doses que ci-dessus.

Huit jours après, tolérance remarquable des comprimés, mais aucune amélioration subjective. On persiste dans la même médication. Rendez-vous pris mardi prochain.

OBSERVATION III. — Homme de 34 ans ; artérite de la jambe gauche, décelée par la claudication intermittente typique survenant moins de tous les cent mètres, et par la diminution considérable des oscillations au Pachon, le maximum de l'indice étant de $1/2$ à gauche, contre 7 à droite. Nous suivons ce malade depuis longtemps, à d'autres points de vue thérapeutiques. Le réflexe oculo-cardiaque est nul, et par conséquent plaide, autant que l'on peut juger, en faveur d'une légère sympathicotomie. On prescrit les comprimés C. A. P. aux mêmes doses que ci-dessus sans aucune autre médication.

Huit jours après, les comprimés ont été admirablement tolérés, et, surprise étonnante, le malade, en retard au rendez-vous, a pu effectuer une marche rapide, depuis le métro Falguière jusqu'à l'Hôpital Laennec (plus de 500 m.) sans être arrêté par une crise de claudication. Il n'en revient pas lui-même, et ce résultat, trop beau, demande évidemment confirmation avant d'être enregistré. Même thérapeutique. Rendez-vous lundi prochain.

COMMENTAIRES :

1° Les comprimés C. A. P. paraissent bien tolérés. L'observation I, seule, permet un doute que l'avenir prochain éclaircira.

2° La variabilité extrême de leur action, nulle dans l'observation II, douteuse dans l'observation I, extraordinaire dans l'observation III, peut s'expliquer

d'abord parce que en matière de troubles vago-sympathiques, la variabilité est un caractère évolutif essentiel, d'autre part parce que le déséquilibre neuro-végétatif peut se faire dans les deux sens, et qu'un trouble clinique déterminé peut survenir dans des conditions d'équilibre vago-sympathique fort différentes, voire opposées.

Nous tenons à signaler à ce point de vue, sans y insister car ce serait prématuré, que l'amélioration « sensationnelle » s'est produite sur un terrain à tendance sympathicotonique, si l'on en croit le réflexe oculo-cardiaque.

Nos recherches ultérieures essaieront de déterminer le terrain sur lequel les comprimés C. A. P. ont le plus de chance d'agir.

A la réflexion, on peut discuter l'opportunité de la présence d'Atropine dans cette médication. Si elle peut se légitimer par la notion d'amphotonie, et par l'obscurité habituelle du diagnostic au point de vue de l'équilibre neuro-végétatif, il n'en est pas moins vrai qu'elle heurte la logique, parce qu'elle peut freiner l'action éventuelle de la Corynanthine, et ne fait pas des comprimés C. A. P. un complexe synergique. Il serait peut-être utile d'expérimenter comparativement des comprimés C. P. (Corynanthine-Phényléthylmalonylurée).

2^e Rapport (4 avril 1939).

Nous avons poursuivi cette semaine, l'observation des trois malades ayant fait l'objet de la note du 28 mars.

La malade N° I, ayant continué la médication au même rythme et aux mêmes doses, a vu disparaître ses légers troubles nauséeux, mais a présenté le 12^e jour après le début du traitement, un état vertigineux assez accusé, avec troubles de la vue, ce qui lui a fait suspendre la médication. Deux jours après, tous les phénomènes avaient disparu, mais le syndrome circulatoire périphérique n'est pas modifié.

La malade N° II a continué également la prise régulière de 6 comprimés C. A. P. *pro die*. Aucun symptôme d'intolérance n'est observé, pas plus qu'aucun indice d'amélioration.

Le malade N° III, comme nous le faisons présenter, n'a pas confirmé, malgré la persistance du traitement, le résultat que nous avons annoncé déjà comme trop beau. Si les comprimés C. A. P. ont été très bien tolérés, par contre le syndrome de claudication intermittente n'est pas amélioré et la performance qu'il a pu réussir l'autre jour, n'a pu être rééditée. On conçoit l'importance du spasme chez ce sujet. Objectivement, la cyanose de déclivité, pas plus que la courbe oscillométrique et le réflexe oculocardiaque n'ont été modifiés.

D'autre part, nous avons eu la chance qu'on nous adresse, à la consultation, une malade étiquetée Basedow, par un médecin O.-R.-L.

OBSERVATION IV. — A part un léger élargissement de la fente palpébrale et un état assez net du regard, on ne note pas d'exophtalmie, ni de signes oculatoires, ni de tachycardie, ni de tremblement, ni d'hyper-trophie thyroïdienne. La malade accuse des troubles de la voix et surtout une sensation de constriction pharyngée lui donnant l'impression d'une « boule qu'elle ne peut avaler ». Elle présente assez souvent des palpitations, mais le cœur est normal, la T. A. 16-8, le pouls est instable. Pas d'amaigrissement récent. Les réactions congestives, vaso-motrices sont très marquées. Le réflexe oculo-cardiaque est très nettement inversé, puisqu'il passe de 80 avant, à 100 après la compression. Nous posons le diagnostic de sympathicotomie et prescrivons les comprimés C. A. P., mêmes doses que précédemment.

Au bout d'une semaine de traitement, aucune amélioration, réflexe oculo-cardiaque pratiquement peu modifié et restant inversé ; même médication. Rendez-vous mardi prochain.

Une cinquième malade présentant des accès de céphalée intense, est mise au même traitement. Nous en donnerons l'observation dans notre prochain rapport.

COMMENTAIRES :

1° Les comprimés C. A. P. n'ont pas été tolérés dans l'observation I. Les troubles présentés plaident en faveur d'une intolérance particulière à l'atropine, intolérance dont on connaît la fréquence et qu'il est impossible de prévoir, ce qui est un argument pour supprimer l'atropine de la formule des comprimés C. A. P.

2° L'action, par voie buccale, de la corynanthine présentée en comprimés, en association avec l'atropine et le gardénal, ne paraît pas démontrée, dans l'état actuel de notre expérimentation.

3° Rapport (11 avril 1939).

La malade N° IV du 2° rapport a poursuivi son traitement régulièrement cette semaine. Nous la revoyons aujourd'hui très améliorée. La sensation de constriction pharyngée a très notablement diminué, mais surtout les troubles fonctionnels caractéristiques de la sympathicotomie ont disparu ; la fente palpébrale n'est plus élargie, le regard n'est plus éclatant et l'on est frappé au premier abord de la douceur inaccoutumée de la physionomie. Les réactions vasomotrices, congestives, cutanées ont presque disparu. La tachycardie modérée, qui existait lors du premier examen, est remplacée par un pouls régulier, ralenti à 68. Le réflexe oculo-cardiaque est complètement

transformé. Non seulement, il n'y a plus d'inversion, mais encore on constate un ralentissement normal du pouls qui, de 68 avant la compression, passe à 60. La malade se dit calme et détendue.

La malade N° V, par contre, est un échec. Elle venait consulter pour des céphalées paroxystiques fréquentes (2 par semaine en moyenne) sans cause déterminée. Tous les examens et recherches de laboratoire ayant été négatifs (œil, nez, sang, urée, B.-W., etc...), certains signes font penser à une dystonie neuro-végétative : intensité des réactions vasomotrices, instabilité cardiaque, réflexe oculo-cardiaque, ayant tendance à l'inversion. Après huit jours de traitement (6 comprimés C. A. P. par jour), aucune modification ne peut être notée dans cet état.

La provision de C. A. P. étant épuisée, on cesse l'expérimentation.

Conclusions.

Bien que dans l'ensemble, les comprimés C. A. P. ne se soient pas montrés d'une efficacité constante, sûre et nette, on ne peut nier que dans un cas particulièrement schématique, on ait obtenu un résultat franchement favorable. Il s'agissait justement de sympathicotomie pure.

La corynanthine peut donc avoir par voie buccale, dans certaines conditions précises, une action sympatholytique en pathologie humaine. Toutefois, étant

donné les difficultés d'interprétation clinique des troubles relevant du déséquilibre vago-sympathique, il faudrait consacrer beaucoup de temps et de patience pour se faire une opinion définitive sur la valeur de cette médication.

Nous avons dans ce travail étudié :

I. — *La Corynanthine* :

a) *sa préparation* : nous donnons un procédé industriel de préparation rapide et peu coûteux, permettant d'obtenir un chlorhydrate de corynanthine parfaitement pur ;

b) *sa constitution chimique* : nous faisons l'étude critique des différents travaux publiés à ce sujet et donnons la formule détaillée de la corynanthine dérivée de celle de la yohimbine. Ces deux alcaloïdes sont des diastereoisomères ;

c) *son action pharmacodynamique* : après une revue des ouvrages publiés jusqu'à ce jour, nous donnons les résultats des recherches personnelles sur l'activité de la corynanthine et portant en particulier sur :

- la diminution de la tension artérielle centrale et de la tension artérielle périphérique ; cette action étant particulièrement nette dans les cas d'hypertension artificielle (éphédrine, stimulation du bout central du sciatique) ;
- l'action stimulatrice sur l'intestin ;

- l'action inhibitrice sur le tonus de l'utérus du cobaye, à fortes doses ;
- enfin la diminution des effets de l'adrénaline sur :
 - la pression artérielle centrale et périphérique,
 - le tonus de l'utérus,
 - les mouvements intestinaux.

II. — *Le groupe des Corynanthéines.*

Nous avons montré que le chlorhydrate de corynanthéine, décrit jusqu'alors, n'était en réalité qu'un mélange.

Nous indiquons comment de la base amorphe appelée corynanthéine nous avons pu isoler :

- une *corynanthéine cristallisée* dextrogyre, dont nous faisons l'étude détaillée ;
- deux *chlorhydrates d'alcaloïdes* dont les bases n'ont pu être cristallisées, et qui sont, l'un faiblement lévogyre, l'autre assez fortement lévogyre.

L'action pharmacologique de ces différents alcaloïdes n'a pu être étudiée.

III. — Enfin, nous donnons les résultats obtenus en thérapeutique humaine par l'administration orale de corynanthine.

Les résultats les plus nets concernaient des cas de sympathicotonie. Malheureusement dans ces essais la corynanthine avait été associée à l'atropine et à la phényléthylmalonylurée et nous n'avons pu dégager

l'action propre de la corynanthine, d'autant plus que celle-ci peut être inhibée par l'atropine comme le montre notre cliché 10.

Nous avons remis quelques grammes de chlorhydrate de corynanthine au D^r MAGITOT, qui a bien voulu nous écrire la lettre suivante au sujet d'une basedowienne thyroïdectomisée :

« J'ai pratiqué une injection quotidienne pendant huit jours. La piqûre est indolore, mais pendant une heure la patiente s'est plainte d'un peu de vertige et de vague malaise. Ces phénomènes transitoires ne laissent du reste pas de traces et après une semaine de repos, je me prépare à récidiver.

« Il semble que l'exophtalmie ait cédé un peu. Elle est très accentuée. »

Les injections étaient de 1 cm³ d'une solution à 5 % : soit 0 gr. 05 par jour.

Ces recherches seront poursuivies dans un avenir qu'il faut souhaiter proche.

CONCLUSIONS

Bien que dans cette étude les recherches sur l'activité pharmacodynamique des corynanthéines, alcaloïdes accessoires du *Pseudocinchona*, n'aient pu être menées à terme, les connaissances actuelles sur l'activité de la corynanthine permettent de penser à son utilisation en thérapeutique dans un avenir très prochain.

Si l'on considère que la drogue est facile à récolter, à proximité des villages indigènes et que sa répartition géographique est tout entière dans les colonies françaises (Côte d'Ivoire) ;

que d'autre part, l'extraction de la corynanthine est aisée et se fait avec un excellent rendement ;

que cet alcaloïde est toujours obtenu très pur alors que la yohimbine est toujours souillé d'allo et d'isoyohimbine beaucoup plus toxiques ;

et enfin que la faible toxicité de cet alcaloïde concorde avec une activité généralement plus grande que celle de la yohimbine ;

nous pouvons conclure que la corynanthine doit pouvoir remplacer la yohimbine dans tous ses usages thérapeutiques, sans préjuger des emplois nouveaux auxquels elle peut être appelée.

Vu : le Président de la thèse,
M. TIFFENEAU.

Vu : le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Aug. CHEVALIER. — Les végétaux utiles de l'Afrique tropicale française, fascicule 5. Paris, 1909, p. 229-230.
- (2) Em. PERROT. — C. R. Ac. Sc., **148** (1909), p. 1463-1467.
- (3) Em. PERROT. — *Bull. Sc. pharm.*, **17** (1910), p. 187-190.
- (4) E. FOURNEAU. — C. R. Ac. Sc., **148**, p. 1770-1772.
- (5) RAYMOND-HAMET. — C. R. Ac. Sc. Paris, **197**, p. 860 (1933).
- (6) RAYMOND-HAMET. — *Bull. Sc. Pharm.*, 1933, **40**, p. 523-527.
- (7) E. FOURNEAU. — C. R. Ac. Sc., 1910, **150**, p. 977.
- (8) RAYMOND-HAMET. — C. R. Ac. Sc., 1934, **199**, 1658.
- (9) SCHOLZ. — C. R. Ac. Sc., 1935, **200**, 1624-1625.
- (10) G. BARGER. — *J. of Chem. Soc.*, 1915, **107**, 1025 ; 1923, **123**, 1038.
- (11) F. MENDLICK et J. P. WIBAUT. — Die Dehydrierung des Yohimbins.
- (12) G. BARGER et SCHOLZ. — *Helv. Chem. Act.*, 1933, **13**, 1343.
- (13) G. BARGER et SCHOLTZ. — *Soc.* 1933, 614.
- (14) RAYMOND-HAMET. — C. R. Soc. biol., **92**, 1925, p. 1420.
- (15) RAYMOND-HAMET. — *Revue de pharmacologie et de thérapeutique expérimentale*, t. 2, 1930, p. 29-47.

- (16) E. RÖTHLIN et RAYMOND-HAMET. — C. R. Soc. Biol., **117**, 1934, p. 378.
- (17) W. A. BROON et A. J. CLARK. — *Journ. of Pharmacol.*, 1923, t. **22**, p. 59.
- (18) RAYMOND-HAMET. — C. R. Soc. Biol., 1935, **118**, p. 548.
- (19) RAYMOND-HAMET. — C. R. Ac. Sc., 1935, **200**, p. 694.
- (20) CONDON. — *Journ. of Physiology*, 1913, **46**, p. 46.
- (21) E. RÖTHLIN et R. HAMET. — C. R. Soc. Biol., 1935, **118**, p. 33.
- (22) RAYMOND-HAMET. — C. R. Soc. biol., 1935, **118**, p. 774.
- (23) RAYMOND-HAMET. — *Progrès médical*, 12 janv. 1935, n° 2, p. 54-57.
- (24) M. JUSTIN-BESANÇON, D. BOVET, D. KOHLER. — C. R. Soc. biol., 1935, **118**, p. 532.
- (25) D. BOVET et A. SIMON. — C. R. Soc. biol., 1935, **119**, p. 1333.
- (26) SIVADJIAN. — C. R. Soc. biol., 1933, **114**, p. 868.
- (27) KARRER et SALOMON. — *Helv. Chem. Acta*, 1926, **9**, p. 1060.
- (28) M.-M. JANOT et R. GOUTAREL. — C. R. Ac. Sc., 1938, **206**, p. 1183-1185.
- (29) RAYMOND-HAMET. — *Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 22, 302-326.
- (30) RÖTHLIN E. et RAYMOND-HAMET. — *Arch. exp. path. und Pharm.*, 1935, **178**, p. 305-307.
- (31) Société de Pharmacie : Séance du 9 novembre 1938.

